

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/043880 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012458

(22) Internationales Anmeldedatum:

7. November 2003 (07.11.2003)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102 52 659.1 11. November 2002 (11.11.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]**, 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **DOMSCHKE, Thomas [DE/DE]; Franz-Stützel-Str.46, 67346 Speyer (DE). MERGER, Martin [DE/DE]; Schiesshausstr. 28, 67061 Ludwigshafen (DE). GROBMANN, Georg [DE/DE]; Gudrunweg 8, 68199 Mannheim (DE). FAUST, Tillmann [DE/DE]; Parkweg 4, 67256 Weisenheim (DE).**

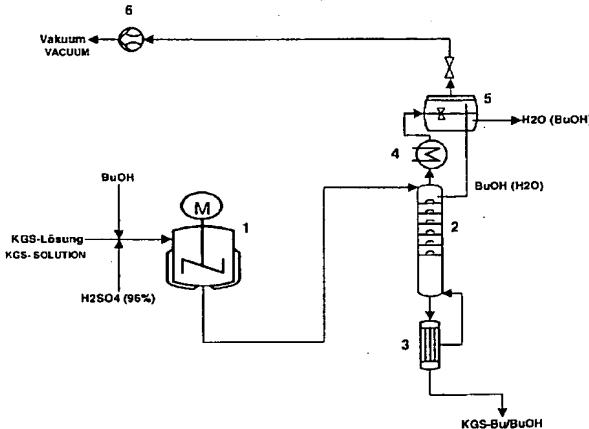
(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**; 67056 LUDWIGSHAFEN (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF 2-KETO-L-GULONIC ACID-C₄-C₁₀ ALKYL ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-KETO-L-GULONSÄURE-C₄-C₁₀-ALKYLESTERN



A2
WO 2004/043880
(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 2-keto-L-gulonic acid-C₄-C₁₀ alkyl ester by esterifying 2-keto-L-gulonic acid (KGS) with an unsaturated, branched or unbranched C₄-C₁₀ alcohol. The inventive method is characterized by the fact that an aqueous KGS solution is reacted with a C₄-C₁₀ alcohol up to an esterification degree of 20 to 70 percent in a pre-esterification process carried out under acidic catalysis conditions; and the obtained product is dehydrogenated with an unsaturated, branched or unbranched C₄-C₁₀ alcohol in a continuous rectification device, whereby the esterification reaction continues, n-butanol preferably being used as the alkyl alcohol. In a preferred embodiment, the aqueous KGS solution is concentrated up to or beyond the limit of solubility prior to the esterification process, preferably by catalyzing a homogeneous or heterogeneous catalyst, especially sulfonic acid, at temperatures of 50 to 120 °C. In another embodiment, the produced KGS ester is reacted in one or several additional steps so as to obtain L-ascorbic acid.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₄-C₁₀-alkylester durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäure (KGS) mit einem ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten C₄-C₁₀-Alkohol, dadurch gekennzeichnet, dass in einer Vorveresterung eine wässrige KGS-Lösung mit einem C₄-C₁₀-Alkohol unter saurer Katalyse bis zu einem Veresterungsgrad von 20 % bis 70 % umgesetzt wird; und das Produkt in einem kontinuierlichen Rektifikationsapparat mit einem ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten C₄-C₁₀-Alkohol

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

entwässert wird wodurch die Veresterungsreaktion fortschreitet. Vorzugsweise ist der Alkylalkohol n-Butanol. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die wässrige KGS-Lösung bis zur Löslichkeitsgrenze oder darüber hinaus vor der Veresterung aufkonzentriert, vorzugsweise unter Katalyse eines homogenen oder heterogenen Katalysators, insbesondere Schwefelsäure, und bei Temperaturen von 50 °C bis 120 °C. In einer weiteren Ausführungsform wird in einem oder mehreren weiteren Schritten der hergestellte KGS-Ester zu L-Ascorbinsäure umgesetzt.

Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₄-C₁₀-alkyl-estern

5 2-Keto-L-gulonsäureester stellen wichtige Zwischenprodukte für die Synthese von L-Ascorbinsäure (Vitamin C) dar. Die Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäure (KGS) mit einem niederen Alkohol ist aus zahlreichen Publikationen bekannt. In der Regel wird zunächst ein C₁-C₄-Ester der KGS hergestellt, da dieser in organischen Lösungs-
10 10 mitteln besser löslich ist als KGS und mit hoher Selektivität in Ascorbinsäure oder Ascorbat überführt werden kann, bevorzugt werden Methyl- und Butylester verwendet.

Grundsätzlich wird bei diesem Reaktionstyp die Ausbeute durch das
15 Veresterungsgleichgewicht limitiert. Die Vollständigkeit der jeweiligen Veresterung (Veresterungsgrad) wird in erster Linie durch den Restwassergehalt im Reaktionsgemisch bestimmt, da die Veresterungsreaktion im Gleichgewicht mit der Rückreaktion (Hydrolyse) steht.

20 Bei den üblichen Verfahren, u.a. dem Reichstein Verfahren, wird zur Erzielung eines hohen Veresterungsgrades und damit einer befriedigenden Ausbeute üblicherweise eine lange Kochzeit gewählt. Diese wirkt sich jedoch zu Lasten der Reinheit aus, da sowohl
25 die 2-Keto-L-gulonsäure als auch ihr Methylester unter diesen Bedingungen weitere Nebenprodukte bilden können.

In vielen bekannten Verfahren profitiert die Veresterung von einem Alkohol-Überschuß oder von einem kontinuierlichen Entfernen
30 des gebildeten Wassers.

Um den Wassergehalt bei der Veresterung zu reduzieren, sind verschiedene Methoden vorgeschlagen worden. Wasser kann während der Reaktion durch fortwährendes Abdestillieren des Wasser/Alkohol-
35 gemisches, Behandeln des Destillates mit Molekularsieben und Rezyklisierung des so getrockneten Alkohols entfernt werden (Pol. Pat. 57042; Pol. Pat. 57573). Als eine andere Möglichkeit wurde das während der Reaktion fortwährende Abdestillieren des Wasser/Alkoholgemisches und Ersatz mit frischem trockenem
40 Alkohol erwähnt (EP-A-0 535 927). Dabei muß in beiden Fällen eine große Menge Alkohol mit entsprechend großem Energieaufwand abdestilliert werden. Außerdem werden Reaktionszeiten von bis zu 10 Stunden notwendig, mit der Gefahr von Zersetzung und Nebenreaktionen.

EP-A-0 671 405 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-methyl- oder -ethylester durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäure mit Methanol bzw. Ethanol in Gegenwart eines sauren Ionenaustauschers.

5

EP-A-0 403 993 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-methylester, bei der die Veresterung nur partiell, d.h. nicht bis zur Erreichung des Veresterungsgleichgewichts durchgeführt wird.

10

In einem in WO 99/03853 beschriebenen Verfahren wird 2-Keto-L-gulonsäure in einem zweistufigen Veresterungsprozeß zu 2-Keto-L-gulonsäureester umgesetzt, wobei die nach dem ersten Veresterungsschritt entstehende Lösung zur Entfernung des gebildeten

15 Reaktionswassers wenigstens teilweise eingedampft und der entstandene Rückstand einem zweiten Veresterungsprozeß unterzogen wird.

WO 97/43433 sowie US 5,391,770 beschreiben die Synthese von
20 2-Keto-L-gulonsäure-butylester durch mehrstündigtes Rückflußkochen von 2-Keto-L-gulonsäure in Butanol in Gegenwart von p-Toluolsulfinsäure und anschließendes Auskristallisieren des Wertproduktes durch Abkühlen der Reaktionsmischung.

25 DE-A-198 29 809 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Estern aus Alkohol und Carbonsäure mittels eines Katalysators und Abtrennung des Esters in einer mit Einbauten versehenen Rektifikationskolonne.

30 DE 199 38 980 beschreibt ein Verfahren bei dem ein C₁- bis C₁₀-Alkylester der KGS dadurch gewonnen wird, dass die Veresterungsreaktion in einem Flüssigkeitsfilm an einer heißen Oberfläche bei gleichzeitiger Abtrennung von Wasser durchgeführt wird.

35

Da die Siedetemperatur von Methanol weit unter der von Wasser liegt, kann Wasser aus einem Wasser/Methanol-Gemisch der Reaktionsmischung nur unter sehr großem energetischen Aufwand in einer Reaktivdestillation entfernt werden (Abdestillation eines Me-OH/

40 Wasser-Gemisches mit nur geringem Wasseranteil, Kondensation, Entwässerung und Rückführung großer Methanolmengen). Dies führt dazu, dass in technisch ausgeübten Verfahren die KGS vor der Veresterung in aufwendiger Weise kristallisiert oder gefällt, getrocknet und calciniert wird. Bei der anschließenden Veresterung 45 verbleibt das Reaktionswasser im Gemisch, der Veresterungsgrad bleibt unter 100 %, wodurch die Gesamtausbeute dieses Verfahrens

vermindert wird. Die C₂- und C₃-Alkohole zeigen ähnliches Stoffverhalten und kommen technisch daher kaum zum Einsatz.

Höhere Alkohole, d.h. C₄- bis C₁₀-Alkylalkohole, speziell die C₄-Alkohole, und hier insbesondere 1-Butanol, bilden mit Wasser meist ein Azeotrop. Beim n-Butanol existiert ein Hetero-Azeotrop, das erhebliche Mengen Wasser enthält (ca. 40 % (m/m)). Hier kann daher während der Veresterung, unter vergleichsweise geringem Energieaufwand, *in situ* Wasser aus der Reaktionsmischung durch Destillation unter Rückführung der BuOH-Phase des kondensierten Heteroazeotropes, entfernt werden. Dies hat zwei wesentliche Vorteile:

1. Die KGS muß weder calciniert noch getrocknet werden, sie kann sogar als wässrige Lösung in den Prozess eingebracht werden.
2. Die Veresterung kann nahezu vollständig vollzogen werden, da auch das Reaktionswasser aus der regierenden Mischung entfernt werden kann.

KGS besitzt in den genannten höheren C₄-C₁₀-Alkoholen eine geringere Löslichkeit als in Wasser. Eine Entfernung des Wassers während der Veresterungsreaktion gemäß den Verfahren, die Stand der Technik beschrieben werden, führt daher i.d.R. zu KGS-Ablagerungen, da mit der Reduzierung des Wasseranteils in der Veresterungsreaktion KGS ausfällt. Um die Feststoffablagerungen zu entfernen, müssen Verfahren regelmäßig runter gefahren und Apparate gereinigt werden. Es kommt zu Ausfallzeiten und Produktverlusten.

Der vorliegenden Erfindung liegt nun das Problem zugrunde, dass es bei den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäure unter Verwendung von C₄- oder höheren Alkylestern als Zwischenprodukten, regelmäßig zu Feststoffablagerungen kommen kann. Das hat zur Folge, dass die Ausbeute, Standzeit und Betriebssicherheit des Verfahrens erheblich beeinträchtigt werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es somit, ein vorteilhaftes Verfahren zur Verfügung zu stellen, um 2-Keto-L-gulonsäure-C₄-C₁₀-alkylester herzustellen, ohne die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile, wie z.B. hoher Alkylesterverbrauch, geringe Ausbeute, lange Reaktionszeiten, Verfärbungen sowie erheblichem Nebenproduktanteil und der insbesondere geeignet zur Umsetzung zu L-Ascorbinsäure ist.

Das der Erfindung zugrunde liegende Problem wird folgend durch die hierin beschriebenen und in den Ansprüchen charakterisierten Ausführungsformen gelöst.

5 Folglich betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₄-C₁₀-alkylester durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäure (KGS) mit einem C₄-C₁₀-Alkohol, das dadurch gekennzeichnet ist, dass in einer Vorveresterung eine wässrige KGS-Lösung mit einem gesättigten, verzweigten oder unverzweigten 10 C₄-C₁₀-Alkohol unter saurer Katalyse bis zu einem Veresterungsgrad von 20 % bis 70 %, bevorzugt von 30 % bis 50 %, umgesetzt wird; und das Produkt in einem kontinuierlichen Rektifikationsapparat mit einem C₄-C₁₀-Alkohol entwässert wird, wodurch die Veresterrungsreaktion fortschreitet. Der Rektifikationsapparat kann eine 15 ein- oder mehrstufige Destillationsapparatur sein, wie sie umfangreich im Stand der Technik beschrieben ist. Insbesondere ist der Rektifikationsapparat so ausgelegt, dass in dem Apparat die Veresterung erfindungsgemäß durchgeführt werden kann. Vorteilhaft ist folglich ein Rektifikationsapparat mit hohen Verweilzeiten 20 der Lösung auf den Böden, wie unten beschrieben.

Zur Veresterung eignen sich prinzipiell alle C₄-C₁₀-Alkohole, vorteilhafterweise gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Alkylalkohole mit einer Kohlenstoffanzahl größer gleich 4 bis 25 10 Kohlenstoffatomen, beispielsweise 1-Butanol, 2-Butanol, 2-Methyl-1-propanol, 2-Methyl-2-propanol, 1-Pentanol, 2-Pentanol, 3-Pentanol, 1-Hexanol, 2-Hexanol, 1-Heptanol, 2-Heptanol, 1-Octanol, 2-Octanol, 3-Octanol, 1-Nonanol, 2-Nonanol, 1-Decanol, 2-Decanol, 4-Decanol, besonders bevorzugt C₄-C₈-Alkohole, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus 1-Butanol, 2-Butanol, 2-Methyl-1-propanol, 2-Methyl-2-propanol, 1-Pentanol, 1-Hexanol und 1-Octanol. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der zur Veresterung und Entwässerung verwendete Alkohol ein C₄- bis 30 C₆-Alkohol. Ganz besonders bevorzugter Alkohol ist ein C₄-Alkohol, insbesondere n-Butanol.

In der Vorveresterung wird in einer bevorzugten Ausführungsform der Alkohol dabei in einem Massenverhältnis zur wässrigen KGS-Lösung von 1:1 bis 5:1, bevorzugt von 2,5:1 bis 3,5:1 eingesetzt. 40

In einer weiteren Ausführungsform wird das Verfahren dadurch charakterisiert, dass zur sauren Katalyse ein homogener oder heterogener saurer Katalysator verwendet wird. Durch die Verwendung eines Katalysators kann die Reaktionstemperatur gering gehalten 45 werden und somit die Entstehung von thermischen Zersetzungsprodukten vermieden werden.

Durch Zusatz eines sauren Katalysators wird die Veresterungsreaktion in an sich bekannter Weise katalysiert.

Als Veresterungskatalysatoren können in der Regel alle an sich bekannten homogenen oder heterogenen sauren Katalysatoren eingesetzt werden.

Als homogene Katalysatoren sind beispielsweise Mineralsäuren bzw. deren Ester geeignet. Dazu zählen insbesondere Phosphorsäure, Phosphorsäure-monobutylester, Phosphorsäure-dibutylester, Phosphorsäure-monopentylester, Phosphorsäure-dipentylester, Schwefelsäure, Schwefelsäure-monobutylester, Schwefelsäure-monopentylester, Chlorwasserstoff, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Chlorsulfonsäure und Trifluoressigsäure. Auch 2-Keto-L-gulonsäure oder Ascorbinsäure können als Veresterungskatalysatoren eingesetzt werden.

Bevorzugt verwendet man Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Monoalkylsulfate der verwendeten Alkohole.

Die Monoalkylsulfate spalten bei Temperaturen oberhalb von 70°C Schwefelsäure ab, die dann katalytisch wirkt. Besonders bevorzugte homogene saure Katalysatoren sind Schwefelsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Im Falle der o.g. homogenen Katalysatoren können diese entweder einem der Edukte vor der Reaktion zugemischt werden oder als separater Strom in den Reaktor eingespeist werden.

Heterogene Katalysatoren sind vorteilhafterweise im Reaktor in der heißen Reaktionszone fixiert. Für den Einbau heterogener Katalysatoren in Destillationskolonnen sind in der Literatur zahlreiche Konstruktionsmöglichkeiten beschrieben. Hierzu gehören Verweilzeitböden, bei denen der Katalysator auf den Böden oder in deren Ablaufschächten angeordnet sein kann, ferner beschichtete Füllkörper, gewickelte und strukturierte Packungen mit eingewebtem Katalysator.

Als heterogene Katalysatoren kommen die an sich bekannten sauren Katalysatoren, bevorzugt saure Ionentauscher als auch Zeolithe, in Frage.

Unter der Bezeichnung „saure Kationenaustauscher“ sind kommerziell erhältliche Harze bzw. Detoxane zu verstehen, wie z.B. Lewatit® S 100, SP 112 oder Lewatit® 2631 (Bayer) oder Amberlite® 18 und IRA 120 oder Amberlyst® 15 oder Duolite® C 20, C 26 und C 264 (Rohm & Haas) oder Dowex® Ionentauscher.

Zeolithe sind kristalline Aluminosilikate, die eine hochgeordnete Struktur mit einem starren dreidimensionalen Netzwerk von SiO_4^- - oder AlO_4^- -Tetraedern besitzen, die durch gemeinsame Sauerstoffatome verbunden sind. Das Verhältnis der Si- und Al-Atome zu Sauerstoff beträgt 1:2. Die Elektrovalenz der Aluminium enthaltenden Tetraeder ist durch Einschluß von Kationen in den Kristall, z.B. eines Alkali- oder Wasserstoffatoms ausgeglichen. Ein Kationenaustausch ist daher möglich. Die Räume zwischen den Tetraedern sind vor der Dehydrierung durch Trocknen bzw. Calcieren von Wassermolekülen besetzt.

Geeignete Zeolithe sind z.B. solche vom Pentasil-Typ, besonders Aluminosilikat-Zeolithe oder Borosilikat-Zeolithe. Durch partielle Verkokung (pre-coke) ist es möglich, die Aktivität des Katalysators für ein Selektivitätsoptimum des gewünschten Reaktionsproduktes einzustellen.

Bevorzugt ist die Verwendung einer Mineralsäure, besonders bevorzugt von Schwefelsäure als Katalysator.

Der Katalysator wird dabei in Mengen von 0,02 bis 0,03 Mol, bevorzugt in Mengen von 0,021 bis 0,025 Mol, z.B. 0,023 Mol, pro Mol 2-Keto-L-gulonsäure eingesetzt.

In einer weiteren Ausführungsform beträgt die Reaktionstemperatur der gesamten Veresterung, d.h. während der Vorveresterung und der Veresterung in der Reaktivkolonne, 50°C bis 120°C, bevorzugt 80°C bis 90°C.

Vorzugsweise wird die Vorveresterung in einem kontinuierlichen Verfahren durchgeführt, z.B. in einem kontinuierlich durchströmten Rührbehälter oder anderen Reaktor.

Die Verweilzeit in dem Reaktor hängt u.a. von der Temperatur und dem zu erreichenden Veresterungsgrad ab. In einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Verweilzeit von 1 bis 3 Stunden, bevorzugt von 1,5 h, gewählt bei einer Reaktionstemperatur in der Vorveresterung von 65°C bis 120°C, bevorzugt 80°C bis 90°C.

Vorzugsweise wird die Vorveresterung in dem erfundungsgemäßen Verfahren bei 65°C bis 120°C durchgeführt, besonders bevorzugt sind 80°C bis 90°C. Die Wahl der Temperatur hängt von der gewünschten Reaktionsdauer und dem gewünschten zu erzielenden Veresterungsgrad ab und liegt im Wissen eines durchschnittlichen Fachmanns.

Folglich betrifft die Erfindung bevorzugt ein Verfahren, das unter folgenden Bedingungen durchgeführt wird:

mittlere Verweilzeit der wässrigen KGS in dem Rührbehälter 1 bis
5 3 h, bevorzugt 1 bis 1,5 h, bei einer Reaktionstemperatur von 65°C
bis 120°C, bevorzugt 75°C bis 95°C, mehr bevorzugt 80°C bis 90°C;
bei einem Masseverhältnis von KGS zu C₄-C₁₀-Alkohol 1:1 bis 5:1,
bevorzugt 2,5:1 bis 3,5:1; und bei Reaktionstemperaturen während
des gesamten Verfahrens von 50°C bis 120°C, bevorzugt 80°C bis
10 90°C, wobei ein Veresterungsgrad von 20 bis 70 % erreicht wird.
Bevorzugt werden die Bedingungen so gewählt, dass der Veresterungsgrad 30 % bis 50 % beträgt.

Nach dem erfindungsgemäßen Vorveresterungsschritt wird das Produkt erfindungsgemäß im zweiten Schritt einem kontinuierlichen Rektifikationsapparat zugeführt und dort weiter verestert. Der Rektifikationsapparat ist vorzugsweise eine Boden-, Füllkörper- oder Packungskolonne. Durch den hierin beschriebenen erfindungsgemäßen Vorveresterungsschritt wird vermieden, dass es zu einem Ausfall von KGS in dem Apparat an den Einbauten wie Böden, Füllkörper, oder Packungen zu Feststoffablagerungen kommt. Die dem Apparat zugeführte Lösung hat bereits einen hohen Anteil an KGS-Ester und somit eine höhere Löslichkeit für KGS.

25 In einer Ausführungsform wird folglich in dem erfindungsgemäßen Verfahren der kontinuierliche Rektifikationsapparat (2) mit einem Verdampfer (3) und einem Kondensator (4) ausgestattet, in einer besonders bevorzugten Ausführungsform zusätzlich mit einem Phasentrennapparat (5) und vorzugsweise einer Vakuumeinrichtung (6).

30 In einer weiteren Ausführungsform wird der erste Rektifikationsapparat durch einen zweiten Rektifikationsapparat am Vorerstungsapparat ergänzt. Folglich ist in einer Ausführungsform der Vorveresterungsreaktor (1) mit einer zusätzlichen Kolonne (7),
35 einem zusätzlichen Verdampfer (8), gegebenenfalls einem zusätzlichen Kondensator (9) und gegebenenfalls einem zusätzlichen Phasentrennapparat (10) ausgestattet.

Rektifikationskolonnen sind im Stand der Technik umfangreich beschrieben, z.B. in Thermische Trennverfahren, K. Sattler, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1995, insbesondere Kapitel 2 und Kapitel 7 oder in DE 199 38 980, auf deren Ausführungen ausdrücklich Bezug genommen wird.

45 Bevorzugt werden Rektifikationskolonnen verwendet, die zur Durchführung der erfindungsgemäßen Veresterungsreaktion besonders geeignet sind. Diese Kolonnen zeichnen sich durch eine hohe Ver-

weilzeit der Reaktionslösung in der jeweiligen Stufe aus. So können vorteilhaft z.B. Kolonnen verwendet werden, die einen hohen Flüssigkeits- "hold-up" haben, wie z.B. bei hochaufgestauten Böden einer Bodenkolonne. Folglich eignen sich für das erfindungsgemäße 5 Verfahren insbesondere auch Kolonnen, die nur wenige Trennstufen aufweisen, solange eine geeignete Verweildauer sicher gestellt ist. Besonders vorteilhaft wird insbesondere eine geringe Temperatur eingesetzt, z.B. unter 100°C, vorzugsweise 80°C bis 90°C.

10

Die erfindungsgemäße Ausführungsform führt zu einem Produkt mit geringen Nebenprodukten und guten Farbzahlen.

In einer Ausführungsform wird die Vorveresterung ohne Wasserentfernung durchgeführt, jedoch kann in der Vorveresterung auch durch den Einsatz einer zweiten Rektifikationskolonne während der Reaktion Wasser abdestilliert werden, wenn sich die ausgefällt KGS in der Reaktionslösung während der Veresterung wieder gelöst hat.

20

Vorteilhafterweise kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren die wässrige KGS-Lösung vor Eintritt in den Vorverestersreaktor bis an die Löslichkeitsgrenze von KGS oder darüber hinaus aufkonzentriert wird. Die Löslichkeitsgrenze von KGS hängt von der Temperatur der Lösung und vom erhöhten Estergehalt ab. Vorzugsweise wird die KGS-Lösung auf einen KGS-Massenanteil bis an die Löslichkeitsgrenze bei 30°C bis 70°C, mehr bevorzugt bei 40°C bis 60°C, am meisten bevorzugt bei 45°C bis 55°C aufkonzentriert. Bei einer Temperatur von 50°C ist z.B. die Löslichkeitsgrenze bei 50 % 30 KGS-Massenanteil erreicht.

Wird die wässrige KGS-Lösung vor der Veresterung über die Löslichkeitsgrenze hinaus aufkonzentriert, entsteht eine Suspension. Diese Suspension kann dann erfindungsgemäß verestert werden, 35 wobei geeignete Reaktionsapparate nach dem Wissen des Fachmanns einzusetzen sind, z.B. einen Vorverestersreaktor, wie in den Beispielen beschrieben. Durch die fortschreitende Vorveresterung und den erhöhten Ester-Anteil in der Lösung löst sich das ausgefallte KGS wieder. Es kommt somit auch dann nicht zu einer Feststoffablagerung in der folgenden Rektifikationskolonne. Vielmehr kann das erfindungsgemäße Verfahren so besonders wirtschaftlich betrieben werden, da der Eintrag in die Verestersreaktion eine höhere KGS-Konzentration aufweisen kann als dies nach im Stand der Technik beschriebenen Verfahren möglich ist. Dies führt zu 40 Einsparungen insbesondere an Energie. Der Abzug in die Destillationskolonne erfolgt so, dass kein Feststoff übertragen wird,

z.B. aus dem oberen Bereich des Vorveresterungsreaktors knapp unter der Flüssigkeitsoberfläche.

In einer weiteren Ausführungsform ist das vorliegende erfindungsgemäße Verfahren Teil eines Verfahrens zur Herstellung von Ascorbinsäure, wobei der hergestellte 2-Keto-L-gulonsäure-C₄-C₁₀-alkylester in einem oder mehr Schritten zu L-Ascorbinsäure umgesetzt wird, z.B. mittels basischen oder sauer katalysierten Lactonisierung.

10

Besonders bevorzugt umfasst das erfindungsgemäße Verfahren folglich die folgenden Schritte:

- a) Herstellen einer wässrigen KGS-Lösung, z.B. aus einer Fermentationsbrüche;
- b) Aufkonzentrieren der wässrigen KGS-Lösung bei 30°C bis 60°C, vorteilhaft bei 50°C;
- c) Vorveresterung der KGS-Lösung mit einem C₄-C₁₀-Alkylalkohol, bevorzugt Butanol nach dem oben beschriebenen Verfahren;
- d) Entfernen des Wassers mit einem C₄- bis C₁₀-Alkyl-Alkohol in einem Rektifikationsapparat nach dem oben beschriebenen Verfahren;
- e) Aufkonzentrieren des hergestellten KGS-Esters; ggf. Umestern des KGS-C₄-C₁₀-Alkylalkoholesters mit einem C₁-C₃-Alkylalkohol, insbesondere Methanol;
- f) Lactonisieren des Esters zu L-Ascorbinsäure; und
- g) Isolieren der freien L-Ascorbinsäure;

wobei jeder dieser Schritte außer (c) und (d) optional ist oder von weiteren Zwischenstufen begleitet werden kann, wie sie im Stand der Technik beschrieben sind, z.B. Einengen und Aufkonzentrieren der Lösungen, Filtrieren, wie z.B. Mikro- oder Ultrafiltration, Fällen, Kristallisieren, Extrahieren, Freisetzen von Säuren aus Salzen. Bevorzugt enthält das erfindungsgemäße Verfahren in einer Ausführungsform alle genannten Schritte (a) bis (g).

Eine geeignete KGS-Lösung kann z.B. durch die Aufarbeitung einer Fermentationsbrühe von KGS-produzierenden Mikroorganismen erfolgen.

10

Die Aufarbeitung einer Fermentationslösung kann nach den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren erfolgen, z.B. durch Filtration oder durch Isolierung von Na-KGS durch Kristallisation oder Fällung.

5

Eine Einengung oder Aufkonzentrierung einer Lösung, insbesondere der KGS-Lösung, kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen, beispielsweise durch Verdampfung oder durch Osmose, z.B. durch reverse Osmose. Vorzugsweise wird unter milden Bedingungen gearbeitet, insbesondere bei Temperaturen von 40°C bis 60°C und bei verringertem Druck.

10 Die Lactonisierung kann sauer oder basisch katalysiert erfolgen. Entsprechende Verfahren sind im Stand der Technik umfangreich beschrieben.

Auf die hierin aufgeführten Druckschriften wird ausdrücklich Bezug genommen.

20 Die Erfindung wird anhand der folgenden Abbildungen verdeutlicht:

Abbildung 1 zeigt das erfindungsgemäße Verfahren ohne Wasser-Abzug bei der Vorveresterung mit einem Rektifikationsapparat: Vorveresterungsreaktor (1) mit folgendem Rektifikationsapparat (2) 25 mit einem Verdampfer (3), einem Kondensator (4), einem Phasentrennapparat (5) und einer Vakuumeinrichtung (6).

Abbildung 2 zeigt das erfindungsgemäße Verfahren mit Wasser-Abzug bei der Vorveresterung mit einem zweiten Rektifikationsapparat: 30 Vorveresterungsreaktor (1) mit folgendem Rektifikationsapparat (3) mit einem Verdampfer (2), einem Kondensator (4), einem Phasentrennapparat (5) und einer Vakuumeinrichtung (6), wobei der Vorveresterungsreaktor (1) mit einem zusätzlichen Rektifikationsapparat (7), einem zusätzlichen Verdampfer (8), einem zusätzlichen Kondensator (9) und einem zusätzlichen Phasentrennapparat 35 (10) ausgestattet ist.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele verdeutlicht, ohne dass diese als einschränkend gelten sollen.

40

Beispiel 1

Eine allgemeine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahren ist in Abbildung 1 dargestellt: Eine bei 50°C bis an die Löslichkeitsgrenze aufkonzentrierte wässrige KGS-Lösung (50 % KGS-Massenanteil) wird mit n-Butanol, im Massenverhältnis 1:1 bis 3:1, bevorzugt 1,5:1 bis 2:1 und mit katalytischen Mengen an konzen-

trierter Schwefelsäure gemischt und in einen über die Wandung beheizten, kontinuierlich durchströmten Rührbehälter oder anderen Reaktor (1), dessen Volumen so ausgelegt ist, dass die Verweilzeit 1 bis 3, bevorzugt 1,5 h, beträgt, zugeführt. Die Heizung des Reaktors 1 ist so eingestellt, dass sich im Inneren des Reaktors 65 bis 120°C, bevorzugt 80 bis 90°C, einstellen. Im Reaktor 1 wird so ein Veresterungsgrad von 30 bis 60 % erreicht. Das aus 1 austretende Gemisch wird einem mehrstufigen Rektifikationsapparat (2), z.B. einer Boden- oder Packungskolonne zugeführt. Der kontinuierliche Rektifikationsapparat (2) ist mit einem Verdampfer (3), einem Kondensator (4) und einem Phasentrennapparat (5), sowie einer Vakuumeinrichtung (6) ausgestattet. Das eintretende Gemisch läuft im Apparat (1) unter Schwerkrafteinfluss nach unten, während die überwiegend n-BuOH enthaltenden Dämpfe aus dem Verdampfer (3) der Flüssigkeit entgegenströmen. Die Konzentration an Wasser in der Flüssigkeit nimmt auf dem Weg nach unten, von Trennstufe zu Trennstufe ab, wodurch die Veresterungsreaktion fortschreitet (Reaktivdestillation). Am Kopf des Apparates 2 werden die azeotrop zusammengesetzten Brüden kondensiert und in einem Flüssig-Flüssig-Phasentrennapparat (5) mechanisch in eine überwiegend BuOH-haltige und eine überwiegend wasserhaltige Phase getrennt. Die wasserhaltige Phase wird abgezogen und einer Abwasserbehandlung, ggf. mit BuOH-Rückgewinnung, zugeführt, die BuOH-Phase als Rücklauf wieder auf den Rektifikationsapparat 1 zurückgegeben. Die Temperatur im Verdampfer 3 wird durch Anlegen eines geeigneten Vakuums (6) auf 65 bis 110°C, bevorzugt 80 bis 90°C eingestellt. Am Sumpf des Verdampfers 3 wird ein nahezu wasserfreies Gemisch aus KGS-butylester und BuOH abgezogen. Durch den erfindungsgemäßen Vorreaktor kommt es üblicherweise zu keinemlei Feststoffausfall im Rektifikationsapparat 2.

Beispiel 2

Abbildung 2 zeigt eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens: Hier wird der Vorveresterungsreaktor 1 mit einer zusätzlichen Kolonne 2, einem zusätzlichen Verdampfer 3, einem zusätzlichen Kondensator 4 und einem zusätzlichen Phasentrennapparat 5 ausgestattet und so bereits in der Vorveresterung eine teilweise Wasserentfernung und damit ein höherer Veresterungsgrad erreicht. Da die Vorveresterung weiterhin im Rührbehälter erfolgt (KGS ist ein Schwersieder), können die Einbauten der Kolonne 2 nicht mit Feststoff belegt werden.

Beispiel 3

Eine wässrige KGS-Lösungen wurde durch mehrstufige Wasserabdampfungen (z.B. in Fallfilmverdampfern), in der letzten Stufe bei 5 ca. 50°C und entsprechendem Vakuum bis zu einer Konzentration von 50 % KGS (m/m) konzentriert, so dass kein Feststoff ausfällt. Diese Lösung wurde z.B. in einem beheizten Rührbehälter im Masseverhältnis 1,73:1 mit n-Butanol (n-BuOH) gemischt, dann eine geringe Menge Schwefelsäure (H_2SO_4) als Katalysator hinzugegeben 10 (ca. 1 % Massenanteil bez. auf KGS). Die klare, feststofffreie Mischung wurde bei 85°C 1 bis 1,5 h lang verestert. Trotz des relativ hohen Wassermassenanteiles in der Mischung von ca. 18 % wurde ein KGS-Umsatz zum KGS-butylester von 45 bis 50 % erreicht. Bei der weiteren Veresterung des Gemisches in einer Reaktiv- 15 destillation (z.B. gemäß DE 199 38 980) tritt kein Feststoffausfall auf.

Beispiel 4

20 In einem von außen durch ein Ölbad beheizten Rührbehälter (max. Füllvolumen 100 cm³) wurden 23 g trockene, calzinierte KGS in 23 g Wasser bei 85°C vollständig innerhalb weniger Minuten gelöst. Dann wurden 80 g auf 85°C vorgewärmtes n-Butanol, sowie 0,3 g konzentrierte Schwefelsäure (96 %) zugeben und die Mischung 1,5 h unter 25 Rückfluß gerührt. Die KGS löste sich vollständig. Anschließend wurde der Massenanteil an KGS-Butylester im Gemisch durch HPLC bestimmt, es wurde ein Massenanteil von 10,68 % gemessen. Dies entspricht einem Esterbildungsgrad von 45,5 %.

30 Beispiel 5

Die Apparatur wurde nun um einen wassergekühlten Kondensator und eine Vakuumpumpe erweitert. In einem zweiten, bis zum oben beschriebenen Punkt identisch durchgeföhrten Experiment, wurde, 35 ohne Probenentnahme, durch Anlegen eines Vakuums, bei 85°C, dicht am Siedepunkt, innerhalb von 30 min 75 g der Flüssigkeit abdestilliert. Die Flüssigkeitsmischung im Rührbehälter blieb bis zum Ende klar, es war kein Feststoffausfall zu beobachten. Eine Bestimmung des Restwassergehaltes nach Karl Fischer ergab einen 40 Restwassergehalt von 0,4 % (m/m).

Beispiel 6

In einem weiteren Experiment wurde wie im zweiten Beispiel 23 g 45 trockene, calzinierte KGS in 23 g Wasser bei 85°C vollständig innerhalb weniger Minuten gelöst. Dann wurden 80 g auf 85°C vorgewärmtes n-Butanol, sowie 0,3 g konzentrierte Schwefelsäure (96 %)

13

zugeben und sofort, durch Anlegen des Vakuums, mit der Destillation begonnen. Es kam zwischenzeitlich zur Eintrübung durch Feststoffausfall. Der Feststoff löste sich im weiteren Fortgang wieder auf.

5**10****15****20****25****30****35****40****45**

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₄-C₁₀-alkylester durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäure (KGS) mit einem gesättigten, verzweigten oder unverzweigten C₄-C₁₀-Alkohol, dadurch gekennzeichnet, dass in einer Vorveresterung eine wässrige KGS-Lösung mit einem C₄-C₁₀-Alkohol unter saurer Katalyse bis zu einem Veresterungsgrad von 20 % bis 70 % umgesetzt wird und das Produkt in einem kontinuierlichen Rektifikationsapparat mit einem C₄-C₁₀-Alkohol entwässert wird, wodurch die Veresterungsreaktion fortschreitet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Alkohol ein gesättigter, verzweigter oder unverzweigter Alkylalkohol mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise n-Butanol, ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei in der Vorveresterung der Alkohol in einem Massenverhältnis zum KGS-Anteil in der wässrigen Lösung von 1:1 bis 5:1 eingesetzt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Katalysator ein saurer heterogener oder homogener Katalysator ist.
- 25 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Katalysator eine Mineralsäure ist.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Vorveresterung in einem kontinuierlich durchströmten Rührbehälter durchgeführt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Verfahren unter folgenden Bedingungen durchgeführt wird:
 - 35 a) mittlere Verweilzeit der wässrigen KGS in der Vorveresterung 1 bis 3 h,
 - b) Reaktionstemperatur in der Vorveresterung von 65°C bis 120°C; und/oder
 - 40 c) Masseverhältnis von KGS-Anteil zu C₄-C₁₀-Alkohol 1:1 bis 5:1; und/oder
 - d) Reaktionstemperaturen während des gesamten Verfahrens von 50°C bis 120°C und/oder

15

- e) Verwendung von 0,02 bis 0,03 mol Schwefelsäure per mol KGS als Katalysator.
- 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die wässrige KGS-Lösung vor Eintritt in den Vorveresterungsreaktor bis an die Löslichkeitsgrenze von KGS aufkonzentriert wird.
- 5
- 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die wässrige KGS-Lösung vor Eintritt in den Vorveresterungsreaktor über die Löslichkeitsgrenze von KGS hinaus aufkonzentriert wird.
- 10
- 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei der kontinuierliche Rektifikationsapparat (2) mit einem Verdampfer (3) und einem Kondensator (4), sowie vorzugsweise mit einem Phasentrennapparat (5) und/oder einer Vakuumeinrichtung (6) ausgestattet ist.
- 15
- 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei der Vorveresterungsreaktor (1) mit einer zusätzlichen Kolonne (7), einem zusätzlichen Verdampfer (8) und einem zusätzlichen Kondensator (9), sowie vorzugsweise mit einem zusätzlichen Phasentrennapparat (10), ausgestattet ist.
- 20
- 12. Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäure, wobei das Verfahren das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11 umfasst und der hergestellte 2-Keto-L-gulonsäure-C₄-C₁₀-alkylester in einem oder mehr Schritten zu L-Ascorbinsäure umgesetzt wird.
- 25

30

35

40

45

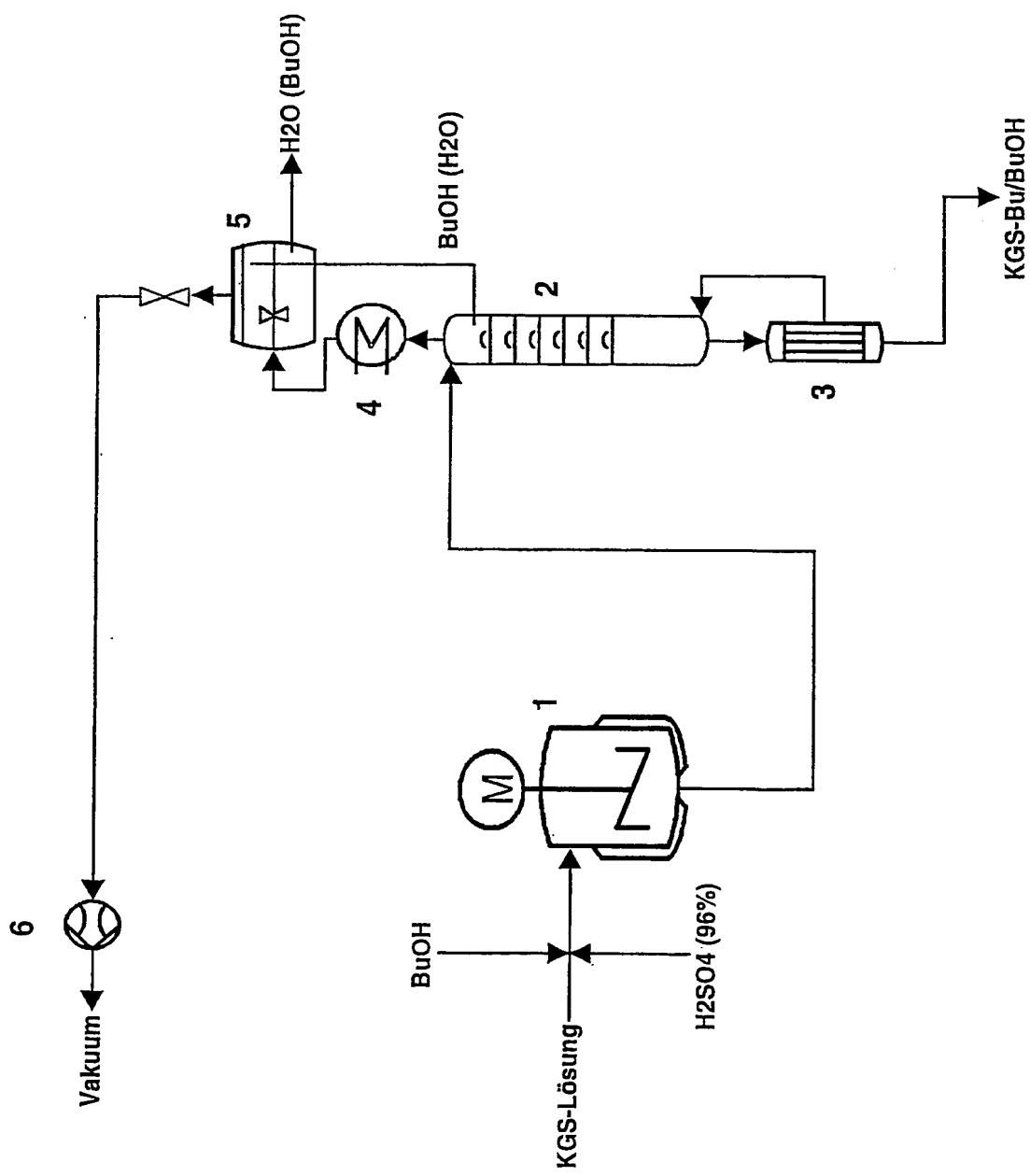


Bild 1

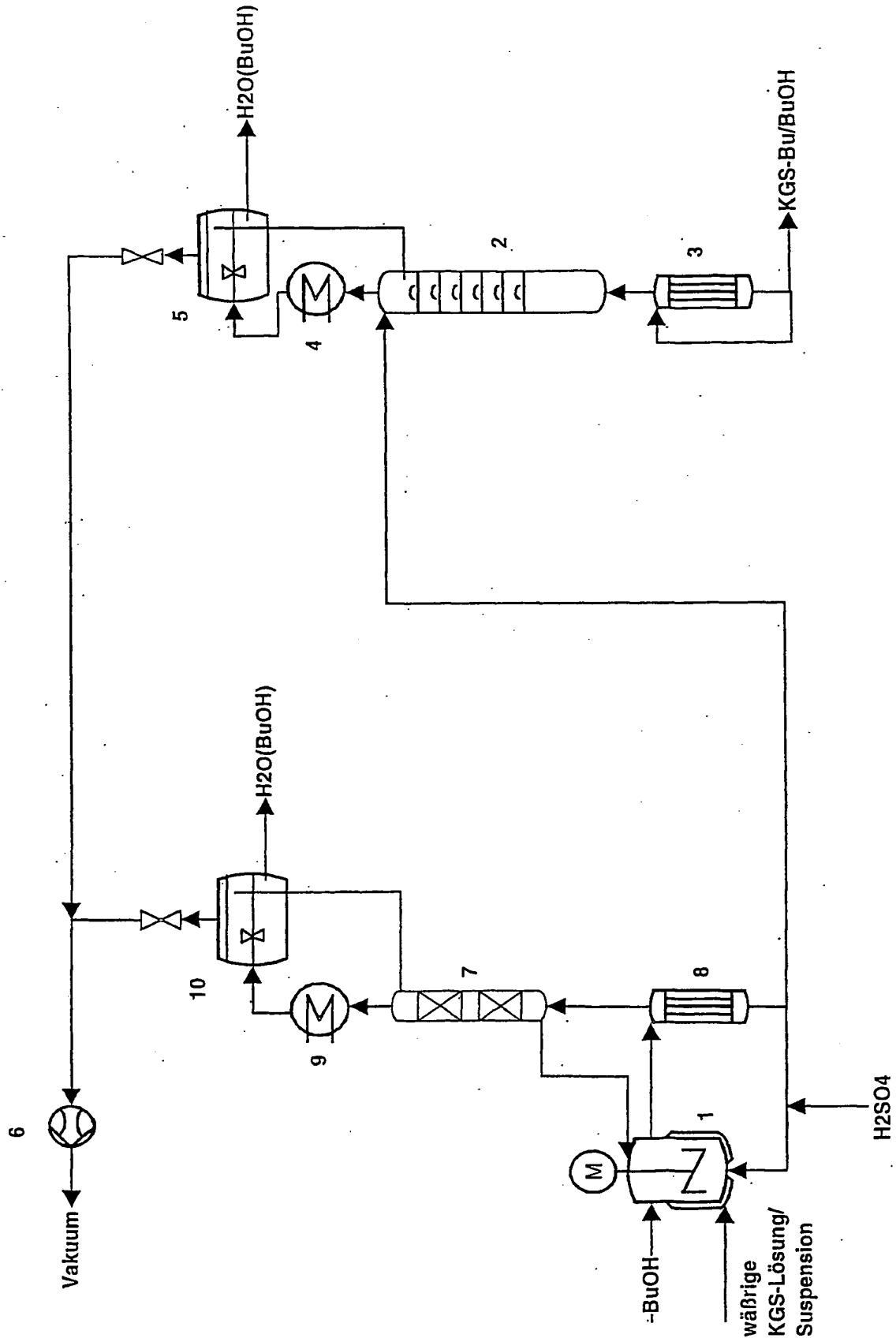


Bild 2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/043880 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07H 7/027** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012458

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. November 2003 (07.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 52 659.1 11. November 2002 (11.11.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]**; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **DOMSCHKE, Thomas [DE/DE]**; Franz-Stützel-Str.46, 67346 Speyer (DE). **MERGER, Martin [DE/DE]**; Schiesshausstr. 28, 67061 Ludwigshafen (DE). **GROBMANN, Georg [DE/DE]**; Gudrunweg 8, 68199 Mannheim (DE). **FAUST, Tillmann [DE/DE]**; Parkweg 4, 67256 Weisenheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**; 67056 LUDWIGSHAFEN (DE).

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF 2-KETO-L-GULONIC ACID-C₄-C₁₀ ALKYL ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-KETO-L-GULONSÄURE-C₄-C₁₀-ALKYLESTERN

A3
WO 2004/043880
(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 2-keto-L-gulonic acid-C₄-C₁₀ alkyl ester by esterifying 2-keto-L-gulonic acid (KGS) with an unsaturated, branched or unbranched C₄-C₁₀ alcohol. The inventive method is characterized by the fact that an aqueous KGS solution is reacted with a C₄-C₁₀ alcohol up to an esterification degree of 20 to 70 percent in a pre-esterification process carried out under acidic catalysis conditions; and the obtained product is dehydrogenated with an unsaturated, branched or unbranched C₄-C₁₀ alcohol in a continuous rectification device, whereby the esterification reaction continues, n-butanol preferably being used as the alkyl alcohol. In a preferred embodiment, the aqueous KGS solution is concentrated up to or beyond the limit of solubility prior to the esterification process, preferably by catalyzing a homogeneous or heterogeneous catalyst, especially sulfonic acid, at temperatures of 50 to 120 °C. In another embodiment, the produced KGS ester is reacted in one or several additional steps so as to obtain L-ascorbic acid.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Keto-L-gulonsäure-C₄-C₁₀-alkylester durch Veresterung von 2-Keto-L-gulonsäure (KGS) mit einem ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten C₄-C₁₀-Alkohol, dadurch gekennzeichnet, dass in einer Vorveresterung eine wässrige KGS-Lösung mit einem C₄-C₁₀-Alkohol unter saurer Katalyse bis zu einem Veresterungsgrad von 20 % bis 70 % umgesetzt wird; und das Produkt in einem kontinuierlichen Rektifikationsapparat mit einem ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten C₄-C₁₀-Alkohol entwässert wird wodurch die Veresterungsreaktion fortschreitet. Vorzugsweise ist der Alkylalkohol n-Butanol. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die wässrige KGS-Lösung bis zur Löslichkeitsgrenze oder darüber hinaus vor der Veresterung aufkonzentriert, vorzugsweise unter Katalyse eines homogenen oder heterogenen Katalysators, insbesondere Schwefelsäure, und bei Temperaturen von 50 °C bis 120 °C. In einer weiteren Ausführungsform wird in einem oder mehreren weiteren Schritten der hergestellte KGS-Ester zu L-Ascorbinsäure umgesetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/12458

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H7/027

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 199 54 511 A (BASF AG) 17 May 2001 (2001-05-17) cited in the application example 1	
A	WO 01/85711 A (BOETTCHER ANDREAS ; BASF AG (DE); BURST WOLFRAM (DE)) 15 November 2001 (2001-11-15) examples 17-21	
A	WO 97/43433 A (EASTMAN CHEM CO) 20 November 1997 (1997-11-20) cited in the application example 1	
A	EP 0 403 351 A (RHONE POULENC SANTE) 19 December 1990 (1990-12-19) example 7	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"g" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International search report

19 May 2004

28/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bardilli, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/12458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19954511	A 17-05-2001	DE 19954511 A1 BR 0005323 A CN 1296006 A EP 1099697 A1 JP 2001151765 A US 6274744 B1	17-05-2001 03-07-2001 23-05-2001 16-05-2001 05-06-2001 14-08-2001
WO 0185711	A 15-11-2001	DE 10022518 A1 AU 5839101 A BR 0110657 A CN 1427833 T WO 0185711 A1 EP 1280788 A1 JP 2003533452 T US 2003100771 A1	15-11-2001 20-11-2001 18-03-2003 02-07-2003 15-11-2001 05-02-2003 11-11-2003 29-05-2003
WO 9743433	A 20-11-1997	US 5817490 A AT 238429 T AU 3075697 A BR 9709099 A CN 1412315 A CN 1412316 A CN 1225686 A ,B DE 69721292 D1 DE 69721292 T2 EP 0938582 A1 ID 16933 A JP 2001505042 T WO 9743433 A1 US 6022719 A US 6136575 A US 6271006 B1 ZA 9704224 A	06-10-1998 15-05-2003 05-12-1997 03-08-1999 23-04-2003 23-04-2003 11-08-1999 28-05-2003 13-11-2003 01-09-1999 20-11-1997 17-04-2001 20-11-1997 08-02-2000 24-10-2000 07-08-2001 11-12-1997
EP 0403351	A 19-12-1990	FR 2648136 A1 AT 126223 T CA 2018692 A1 DE 69021455 D1 DE 69021455 T2 DK 403351 T3 EP 0403351 A1 ES 2075887 T3 GR 3017085 T3 GR 3034121 T3 HU 54131 A2 IE 69381 B1 JP 2921927 B2 JP 3024068 A KR 210636 B1 PT 94354 A ,B SU 1833383 A3 US 5391770 A	14-12-1990 15-08-1995 12-12-1990 14-09-1995 01-02-1996 18-09-1995 19-12-1990 16-10-1995 30-11-1995 30-11-2000 28-01-1991 04-09-1996 19-07-1999 01-02-1991 15-07-1999 08-02-1991 07-08-1993 21-02-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/12458

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07H/027

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 7 C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 199 54 511 A (BASF AG) 17. Mai 2001 (2001-05-17) in der Anmeldung erwähnt <i>Beispiel 1</i>	
A	WO 01/85711 A (BOETTCHER ANDREAS ; BASF AG (DE); BURST WOLFRAM (DE)) 15. November 2001 (2001-11-15) <i>Beispiele 17-21</i>	
A	WO 97/43433 A (EASTMAN CHEM CO) 20. November 1997 (1997-11-20) in der Anmeldung erwähnt <i>Beispiel 1</i>	
A	EP 0 403 351 A (RHONE POULENC SANTE) 19. Dezember 1990 (1990-12-19) <i>Beispiel 7</i>	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
19. Mai 2004	28/05/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk TEL (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bardilli, W

INTERNATIONELLER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/12458

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19954511 A	17-05-2001	DE 19954511 A1 BR 0005323 A CN 1296006 A EP 1099697 A1 JP 2001151765 A US 6274744 B1	17-05-2001 03-07-2001 23-05-2001 16-05-2001 05-06-2001 14-08-2001
WO 0185711 A	15-11-2001	DE 10022518 A1 AU 5839101 A BR 0110657 A CN 1427833 T WO 0185711 A1 EP 1280788 A1 JP 2003533452 T US 2003100771 A1	15-11-2001 20-11-2001 18-03-2003 02-07-2003 15-11-2001 05-02-2003 11-11-2003 29-05-2003
WO 9743433 A	20-11-1997	US 5817490 A AT 238429 T AU 3075697 A BR 9709099 A CN 1412315 A CN 1412316 A CN 1225686 A ,B DE 69721292 D1 DE 69721292 T2 EP 0938582 A1 ID 16933 A JP 2001505042 T WO 9743433 A1 US 6022719 A US 6136575 A US 6271006 B1 ZA 9704224 A	06-10-1998 15-05-2003 05-12-1997 03-08-1999 23-04-2003 23-04-2003 11-08-1999 28-05-2003 13-11-2003 01-09-1999 20-11-1997 17-04-2001 20-11-1997 08-02-2000 24-10-2000 07-08-2001 11-12-1997
EP 0403351 A	19-12-1990	FR 2648136 A1 AT 126223 T CA 2018692 A1 DE 69021455 D1 DE 69021455 T2 DK 403351 T3 EP 0403351 A1 ES 2075887 T3 GR 3017085 T3 GR 3034121 T3 HU 54131 A2 IE 69381 B1 JP 2921927 B2 JP 3024068 A KR 210636 B1 PT 94354 A ,B SU 1833383 A3 US 5391770 A	14-12-1990 15-08-1995 12-12-1990 14-09-1995 01-02-1996 18-09-1995 19-12-1990 16-10-1995 30-11-1995 30-11-2000 28-01-1991 04-09-1996 19-07-1999 01-02-1991 15-07-1999 08-02-1991 07-08-1993 21-02-1995